Über Synthese und Eigenschaften einiger lokalanästhetisch und spasmolytisch wirksamer Aminoester und Aminoäther

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Vorgelegt von
Günter Balsam

Frankfurt am Main
1954

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Kennziffer : D 30

Zusammenfassung

Zum Studium der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution, physikalisch-chemischen Eigenschaften und pharmakologischer Wirksamkeit wurde 4-Benzyloxybenzoesäure mit verschiedenen Aminoalkoholen verestert, und zwar mit Dimethyl-, Diäthyl-, Dipropyl-, Dibutyl-, Dihexyl- und Diallylaminoäthanol, mit Piperidino- und Morpholinoäthanol sowie mit ω-Diäthylaminopropanol, -butanol und -hexanol. Zum Vergleich wurden die Diäthylamino-, Dibutylamino- und Piperidinoäthyläther des 4-Oxybenzoesäurebenzylesters herangezogen. Bei den für die Synthesen benutzten, an sich bekannten Methoden konnten durch Variationen z.T. erhebliche Ausbeutesteigerungen erzielt werden.

An diesen Aminoestern und -äthern wurden einige physikalisch-chemische Eigenschaften bestimmt, die auf Grund theoretischer Vorstellungen für den Wirkungsablauf von Bedeutung sein können.- Aus den Dissoziationskonstanten der Basen ergab sich, daß die Verlängerung der Alkylreste am Stickstoff die Basizität im allgemeinen stark abschwächt, wobei das Maximum der Basizität beim Diäthylaminoäthylester liegt. Fast ebenso stark basisch ist die Piperidinoverbindung, während das Morpholinoderivat fast um drei Zehnerpotenzen schwächer ist. Die Verlängerung der Alkylenkette zwischen Stickstoff und Esterfunktion hat eine Steigerung der Basizität zur Folge; nach Abschirmung der Carboxylgruppe sinkt die Basizität wieder, was am Diäthylaminohexylester deutlich wird.

Bei der Bestimmung der Verteilungsquotienten zwischen Puffer und Oleinalkohol konnten die Einwaagen an Hydrochlorid durch Wahl einer geeigneten Bestimmungsmethode (UV-Absorption) so gering gehalten werden (10-20 mg), daß keine pH-Verschiebungen auftraten. Durch Verlängerung der Alkylreste am Stickstoff wird der Verteilungsquotient stark erhöht, auch durch Übergang von der Dipropyl- zur Diallylverbindung. Die Piperidinoverbindungen besitzen im Vergleich mit den Diäthylaminoderivaten 2,5- bis dreimal so hohe Verteilungsquotienten. Verlängert man die Alkylenkette zwischen Stickstoff und Estergruppe, so nimmt der

Verteilungsquotient ab, weil die Basizität und damit der hydrophile Charakter der Base zunimmt. Beim Diäthylaminohexylester entspricht der wieder sinkenden Basizität ein höherer Verteilungsquotient.

Die Verseifungsgeschwindigkeit wurde in wäßrigem Dioxan bestimmt. Dabei zeigte sich, daß jede Vergrösserung der Molekel ein Absinken der Verseifungsgeschwindigkeit zur Folge hat. Nur die Piperidino- und Morpholinoverbindungen werden schneller verseift als z.B. die Diäthylaminoderivate. Diese an Aminoestern gefundenen Verhältnisse lassen sich also gut mit den von Alkylestern her bekannten vergleichen.

Von Laubender und Bubel (Dissertation Frankfurt/M. 1954) sind die Diäthylamino-, Dibutylamino- und Piperidinoäthylester und -äther sowie der Diäthylaminohexylester pharmakologisch untersucht worden. Bei diesen Verbindungen ist ein Ansteigen des lokalanästhetischen Effekts stets mit einem Absinken der spasmolytischen Aktivität verknüpft, wobei die Aminoester bessere lokalanästhetische, die Aminoäther bessere spasmolytische Eigenschaften aufweisen. Trotzdem ließ sich durch geeignete Variation der Aminoalkoholkomponente (Diäthylaminohexanol) auch ein Aminoester aufbauen, der bei bemerkenswerter Ungiftigkeit dem Papaverin an spasmolytischer Wirksamkeit gleichkommt.

Besonders deutliche Zusammenhänge bestehen bei den untersuchten Verbindungen zwischen Basizität und Wirksamkeit, und zwar in dem Sinne, daß ein Absinken der Basizität fast immer von einem Ansteigen der lokalanästhetischen und stets von einem Absinken der spasmolytischen Aktivität begleitet wird.
Der Verteilungsquotient dagegen scheint bei den gewählten Versuchsbedingungen weder auf die lokalanästhetische noch auf die spasmolytische Aktivität einen direkten Einfluß zu besitzen. Ein gewisser Zusammenhang findet sich noch zwischen dem spasmolytischen Effekt und der Verseifungsgeschwindigkeit, da im allgemeinen bei den untersuchten Verbindungen die größere Stabilität gegen die alkalische Verseifung auch der größeren spasmolytischen Wirksamkeit entspricht.

Lebenslauf

Am 30. Januar 1927 wurde ich, Günter Balsam, als Sohn des Bankdirektors Hans Balsam und seiner Ehefrau Gertrud geb. Ibe in Gräfenthal/Thür. geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und der Oberschulen in Gräfenthal/Thür. und Saalfeld/Saale sowie nach einer kurzen Unterbrechung durch Arbeits- und Wehrdienst legte ich am 5.5.1947 in Saalfeld als Externer die Reifeprüfung ab.

Im Anschluß an ein zweijähriges Praktikum in der Löwen-Apotheke in Kölleda begann ich im Sommersemester 1948 in Frankfurt/Main das Studium der Pharmazie und legte im Wintersemester 1950/51 die pharmazeutische Staatsprüfung ab. Danach setzte ich mein naturwissenschaftliches Studium in Frankfurt bis zum Wintersemester 1954/55 fort.

Seit dem 1.4.1951 bin ich mit der Verwaltung der Stelle eines wissenschaftlichen Assistenten am Pharmazeutischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main beauftragt. Am gleichen Institut fertigte ich seit dem Sommer 1951 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. C. Rohmann meine Dissertation an.

Meinen akademischen Lehrern, insbesondere Herrn Prof. Dr. C. Rohmann, fühle ich mich zu tiefem Dank verpflichtet.

Erster Gutachter : Prof. Dr. C. Rohmann
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Th. Wieland

Tage der mündlichen Prüfung: 16. und 17.12.1954

54/171 X 1